

Aus dem W. G. Kerckhoff-Institut der Max-Planck-Gesellschaft Bad Nauheim
(Direktor: Professor Dr. med. R. Thauer)

**Der Einfluss erniedrigter Körpertemperatur
auf die Aktivität einzelner α - Motoneurone des
N. phrenicus bei unterschiedlichen CO₂-Drucken
des arteriellen Blutes**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der
Justus Liebig-Universität
Gießen

vorgelegt von
Karl-Heinz Bock
aus Chemnitz

Gießen 1970

Aus dem W. G. Kerckhoff-Institut der Max-Planck-Gesellschaft Bad Nauheim
(Direktor: Professor Dr. med. R. Thauer)

**Der Einfluss erniedrigter Körpertemperatur
auf die Aktivität einzelner α -Motoneurone des
N. phrenicus bei unterschiedlichen CO₂-Drucken
des arteriellen Blutes**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der
Justus Liebig-Universität
Gießen

vorgelegt von
Karl-Heinz Bock
aus Chemnitz

Gießen 1970

Dekan: Prof. Dr. med. E. R. Habermann

Referent: Priv. Doz. Dr. med. K. Pleschka

Korreferent: Prof. Dr. med. H. L'Allemand



meiner Frau
und Kollegin

Der Einfluß erniedrigter Körpertemperatur auf die Aktivität einzelner α -Motoneurone des N. phrenicus bei unterschiedlichen CO_2 -Drucken des arteriellen Blutes. ⁺⁾

Inhaltsverzeichnis

A. <u>Einleitung</u>	1
B. <u>Methodik</u>	2
1. Tiermaterial und operatives Vorgehen	2
2. Ableitung motorischer Einheiten des N. phrenicus	3
3. Auswertung der elektrischen Aktivität einer einzelnen Phrenicusfaser und statistisches Vorgehen	3
4. Beurteilung der Reaktivität des Atemzentrums	4
5. Meß- und Rechenwerte zur Bestimmung des Säure-Basenstatus der Tiere	4
6. Versuchsverlauf	5
C. <u>Ergebnisse</u>	6
1. Die elektrische Aktivität der Phrenicusmotoneurone nicht vagotomierter Tiere in Hypothermie (Gruppe I)	6
2. Die elektrische Aktivität der Phrenicusmotoneurone vagotomierter Tiere in Hypothermie (Gruppe II)	15
3. Die Reaktivität der Motoneurone auf unterschiedliche CO_2 -Drucke in Hypothermie (Gruppe III)	22
D. <u>Diskussion</u>	25
1. Der Einfluß der Kälte auf die elektrische Aktivität einzelner motorischer Einheiten des N. phrenicus bei intakter afferenter Innervation des Atemzentrums	25
2. Der Einfluß der Kälte auf die elektrische Aktivität einzelner motorischer Einheiten des N. phrenicus nach Vagotomie	28
3. Der Einfluß der Kälte auf die Reaktivität einzelner motorischer Einheiten des N. phrenicus gegenüber CO_2 -Reizen ...	31
E. <u>Zusammenfassung</u>	35
F. <u>Literaturverzeichnis</u>	36

⁺⁾ Ein Teil der Ergebnisse wurde auf der 37. Physiologentagung in Erlangen vorgetragen (BOCK und PLESCHKA, 1970)

A. Einleitung

Eine Untersuchung über den Einfluß erniedrigter Körpertemperatur auf die elektrische Aktivität des Nervus phrenicus wurde erst in neuerer Zeit durchgeführt (PLESCHKA, 1969). Danach konnte nach Auftrennung der beiden in Kälte miteinander verbundenen Regelkreise von Temperatur und Atmung u. a. beobachtet werden, daß die dem Atemzugsvolumen entsprechende integrierte elektrische Aktivität der inspiratorischen Phrenicusentladung in Hypothermie nicht abnahm, wie es frühere Untersuchungen hätten vermuten lassen (HATERIUS und MAISON, 1948; CRANSTON et al., 1955; BLATTEIS und HORVATH, 1958; SARAJAS, 1961; THAUER und BRENDL, 1962; BLAIR, 1964), sondern vom Beginn der Auskühlung an konstant bis zu einer Bluttemperatur von 27 °C zunahm. Aus einer Reihe von Untersuchungen wissen wir, daß eine Aktivitätszunahme der Phrenicusentladung sowohl durch eine Zunahme der Impulsfrequenz bereits aktiver Einheiten (ADRIAN und BRONK, 1928) als auch durch Rekrutierung neuer motorischer Einheiten (GESELL et al., 1941; PITTS, 1942a; GILL, 1963) herbeigeführt werden kann. Da es in Kälte zu einer Reduktion der mit der rhythmischen Erregung am Atemzentrum verknüpften physikalisch-chemischen Prozesse kommt, ergab sich für uns das Problem, ob der in Normothermie übliche Modus der Aktivitätssteigerung der Einzelentladung auch für die oben genannte Zunahme der inspiratorischen Entladung in Hypothermie ursächlich in Frage kommt. Zur Lösung des Problems versuchten wir folgende Fragen zu beantworten:

1. Wie verhalten sich einzelne motorische Einheiten des Nervus phrenicus bei Abnahme der Körpertemperatur?
2. Wie reagieren diese motorischen Einheiten auf einen die Atmung steigernden Reiz in Hypothermie?

B. Methodik

1. Tiermaterial und operatives Vorgehen

Die Untersuchungen wurden an 19 Bastardhunden mit einem durchschnittlichen Gewicht von 16 kg durchgeführt. Zur Narkose erhielten die Tiere ca. 5 Stunden vor Versuchsbeginn parenteral eine Initialdosis von 30 mg Nembutal (Abbott) pro kg Körpergewicht. Je nach Narkosetiefe und Versuchsdauer wurde eine Erhaltungsdosis von 50 mg Nembutal zusätzlich i.m. gegeben. Nach Erreichen einer genügenden Narkosetiefe wurden die A. femoralis der einen Seite und die A. und V. femoralis der anderen Seite freipräpariert. Das Blut aus der einen Arterie wurde über einen Wärmeaustauscher zurück in die V. femoralis geleitet, während die zweite A. femoralis zur Blutdruckmessung an einem Statham-Transducer angeschlossen war. Die Blutdruckmessung und die Registrierung wurde mit Hilfe eines Elektromanometers und eines Multiscriptors der Firma Hellige vorgenommen. Die Blutgerinnung wurde durch eine einmalige Gabe von Verten (2 mg/kg) der Firma Promonta gehemmt. Da es bei direkter Blutkühlung zu einer gleichmäßigen Änderung der Temperatur in den tiefer gelegenen Organen kommt (COOPER und ROSS, 1960), wurde die Temperatur des aus dem Körper in den Austauscher einströmenden arteriellen Blutes als repräsentativ für die Temperatur im Bereich der Motoneurone des N. phrenicus angenommen. Gemessen wurde die Temperatur über einen im arteriellen Blutstrom liegenden Meßfühler des elektrischen Thermometers der Firma Elektrolaboratoriet Kopenhagen. Zur Injektion und Infusion befand sich eine Kanüle in der V. cephalica antebrachii. Nach der Intubation der Tiere zur künstlichen Beatmung wurde die Halspartie von ventral her eröffnet und beiderseits der M. sternocleidomastoideus am sternalen Ursprung durchtrennt. Der nun gut zugängliche N. phrenicus einer Seite wurde im Bereich der Anteile C5 und C6 vom Bindegewebe befreit, am distalen Ende durchschnitten und als Schutz vor Austrocknung mit Paraffinöl bedeckt. Die Temperatur des Paraffinpools wurde während der ganzen Versuchsdauer mit einer wasserdurchströmten Thermode konstant gehalten. Bei 10 Tieren wurde vor Versuchsbeginn der N. vagus beider Seiten durchtrennt. Bei den nicht vagotomierten Tieren wurden am Trachealtubus seitenständig mit Hilfe eines Statham-Transducers die Druckänderungen des Atemzyklus der künstlichen Beatmung aufgenommen, mit einem Trägerfrequenzverstärker verstärkt und auf Magnetband synchron zu den Phrenicussignalen gespeichert.

2. Ableitung motorischer Einheiten des N. phrenicus

Zur Präparation funktioneller motorischer Einheiten wurde der proximale Nervenanteil auf einer im Paraffinpool eingetauchten Gummiplatte befestigt und unter Sicht eines Operationsmikroskopes (Zeiss) mit Dumont-Pinzetten in dünne Filamente aufgeteilt. Aus diesen Filamenten isolierten wir mit elektrolytisch angespitzten Präpariernadeln kleinste Einheiten, die wir zur Ableitung der elektrischen Aktivität über Platinelektroden legten.

Nach Verstärkung der elektrischen Impulse mit einem Differential-Vorverstärker (Tönnies 0401) wurden sie von einem Bandgerät (Ampex FR 1300) gespeichert. Gleichzeitig wurden die Signale optisch und akustisch über einen Kathodenstrahloszillographen (Tönnies Kursgerät 948) und einen Lautsprecher kontrolliert.

3. Auswertung der elektrischen Aktivität einer Phrenicusfaser und statistisches Vorgehen

Zur Auswertung wurden die auf dem Magnetband gespeicherten elektrischen Entladungen motorischer Einheiten des N. phrenicus auf einem Oszilloskop (Tektronix Type 561 A) wieder sichtbar gemacht und mit einer Kamera (Recordine Tönnies) gefilmt. Von jeder Versuchsstufe wurde die elektrische Aktivität von durchschnittlich 5 Inspirationsphasen auf Film aufgenommen und daraus die mittlere Impulsanzahl pro Salve und die Salvendauer ermittelt. Aus den beiden vorgenannten Größen wurde dann die mittlere Impulsfrequenz errechnet. In Versuchen mit einer sehr großen Anzahl von Impulsen - bedingt durch Rekrutierung neuer Einheiten - wurde die Impulsanzahl pro Atemzug mit einem Frequenzzähler FZ-1 der Firma Wandel u. Goltermann bestimmt. Soweit eine statistische Sicherung der Ergebnisse erforderlich schien, wurde eine dreifache Varianzanalyse durchgeführt, wobei als Hauptstreuungsursachen neben der Temperaturwirkung und des unterschiedlichen arteriellen CO_2 -Drucks auch die individuellen Unterschiede erfaßt und der Reststreuung als Versuchsstreuung gegenübergestellt werden konnten. Die Sicherung erfolgte mit Hilfe des F-Testes.

4. Beurteilung der Reaktivität des Atemzentrums

Eine klassische Form, die Reaktivität des Atemzentrums zu überprüfen, ist die Beobachtung der ventilatorischen Antwort auf chemische Reize, die den CO_2 -Druck bzw. die H^+ -Ionenkonzentration der chemosensiblen Strukturen des Atemzentrums ändern. Wir registrierten deshalb in drei Versuchen die elektrische Aktivität motorischer Einheiten bei 38°C und bei 32°C in Abhängigkeit vom arteriellen CO_2 -Druck. Die unterschiedlichen CO_2 -Drucke wurden über eine Hyper- bzw. Hypoventilation der Tiere erzielt. Da die Hunde mit reinem Sauerstoff beatmet wurden, konnte es zu keiner Hypoxie kommen. Mit der Gegenüberstellung der mittleren Impulsfrequenz und des arteriellen CO_2 -Druckes konnte eine der ventilatorischen Antwort adäquate Kurve konstruiert werden.

5. Meß- und Rechenwerte zur Bestimmung des Säure-Basenstatus der Tiere

Die pH-Messung wurde mit einer Mikroelektrodeneinheit der Firma Radiometer durchgeführt. Während des ganzen Versuches wurde die Elektrode mit Hilfe eines Thermostaten bei einer konstanten Temperatur von 38°C ($\pm 1/10^\circ\text{C}$) gehalten und die Differenz Elektrodentemperatur-Bluttemperatur unter Berücksichtigung des Faktors nach ROSENTHAL (1948) korrigiert. Als Eichlösungen dienten die Standardpuffer des National Bureau of Standards (0,05 m Kalium-Hydrogen-Phthalat, 0,025 m Dinatrium-Monokaliumphosphat, 0,05 m Natriumtetraborat).

Der CO_2 -Druck des arteriellen Blutes wurde mit einer Elektrode der Firma Radiometer direkt bestimmt. Die Elektrodentemperatur betrug 38°C , die Differenz Elektrodentemperatur-Bluttemperatur wurde mit den Faktoren von NUNN et al. (1965) korrigiert. Geeicht wurde die CO_2 -Elektrode mit unterschiedlichen Sauerstoff-Kohlendioxygemischen, die mit Hilfe zweier Gasmischpumpen (Firma H. Wösthoff) hergestellt wurden.

Die Hämoglobinkonzentration wurde nach der Cyanmethämoglobinmethode photometrisch bestimmt.

Den Hämatokrit bestimmten wir mit der Mikrozentrifuge nach HAWKSLEY.

Die Werte für Pufferbase und Basenüberschuß wurden mit dem Nomogramm von THEWS (1967) ermittelt.

6. Versuchsverlauf

Als Schutz vor einer nach i. v. -Barbituratgabe häufig auftretenden Acidose (ALBERS et al., 1959) wurde den Hunden vor Versuchsbeginn durchschnittlich 300 ml einer doppelisotonen Natrium-Bikarbonatlösung infundiert. Nach Lähmung mit Succinyl forte Asta (120 mg/h) wurden die Tiere mit reinem Sauerstoff beatmet. Als Atempumpe diente der Bird Respirator Mark 8.

Die Tiere wurden nach dem Versuchsablauf in drei Gruppen eingeteilt. In der Gruppe I, die 9 nicht vagotomierte Tiere umfaßte, wurde die Bluttemperatur stufenweise um zwei Grad, von 38 °C ausgehend, auf 30 °C gesenkt. Bei jeder Temperaturstufe wurde die Beatmungsfrequenz des Respirators so variiert, daß abwechselnd ein hoher und ein niedrigerer Kohlensäuredruck entstand. Jeweils 10 Minuten nach Veränderung der Beatmungsfrequenz wurden für 2 Minuten die elektrischen Entladungen der Phrenicusfasern aufgezeichnet und gleichzeitig arterielles Blut zur Analyse entnommen.

In der Gruppe II, die 7 vagotomierte Tiere umfaßte, wurde in der gleichen Weise wie bei der I. Gruppe vorgegangen.

In der Gruppe III, die 3 vagotomierte Tiere umfaßte, wurde die elektrische Aktivität einer motorischen Phrenicuseinheit bei 2 Temperaturstufen (38 °C und 32 °C) und unterschiedlichen CO₂-Drucken des arteriellen Blutes registriert.

C. Ergebnisse

1. Die elektrische Aktivität der Phrenicustomotoneurone nicht vagotomierter Tiere in Hypothermie (Gruppe I)

Ein typisches Bild für das Verhalten der elektrischen Aktivität zweier motorischer Einheiten während der Blutkühlung gibt die Originalregistrierung der Abb. 1 wieder.

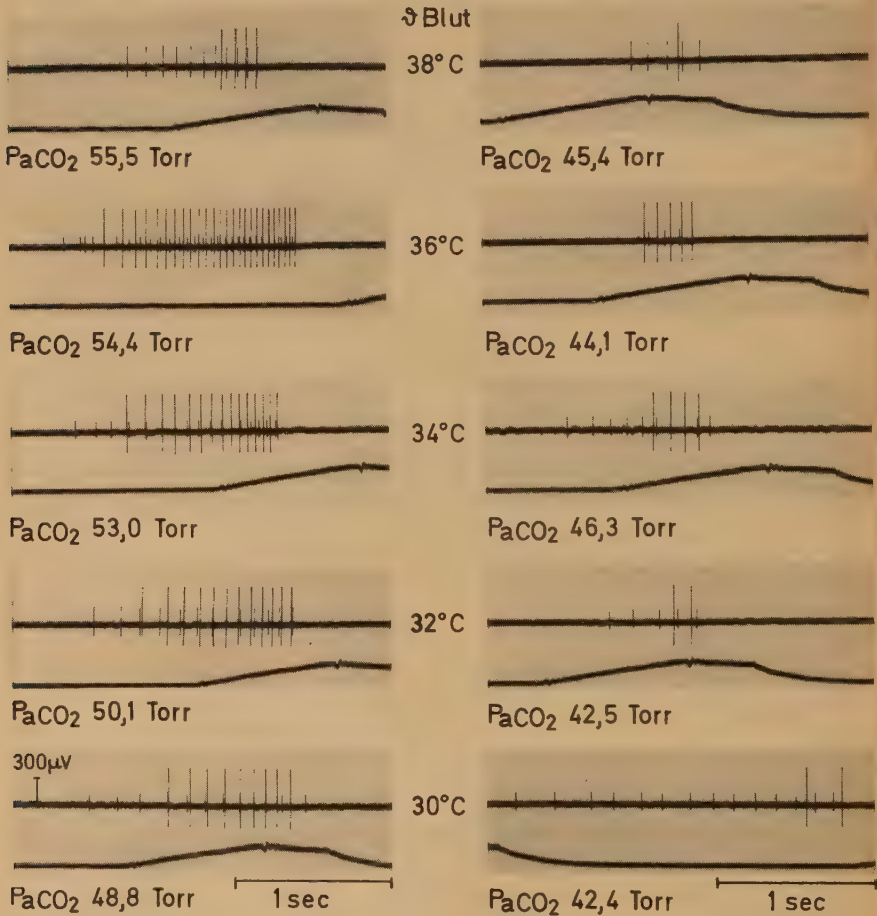


Abb. 1: Elektrische Entladung zweier motorischer Einheiten des N. phrenicus bei unterschiedlichen CO₂-Drucken des arteriellen Blutes (PaCO₂) in Abhängigkeit von der Bluttemperatur (♂ Blut).

Obere Reihe : Elektrische Entladung der motorischen Einheiten.

Untere Reihe: Trachealdruckänderungen während der Beatmung.

Positiver Beatmungsdruck : Anstieg der Kurve.

Dargestellt sind jeweils in der oberen Reihe eine Entladungssalve und darunter die Druckänderungen in der Trachea während der Beatmung. Auf der linken Hälfte sind die Aktivitätsänderungen bei höheren CO_2 -Drucken, auf der rechten Hälfte bei niedrigeren CO_2 -Drucken des arteriellen Blutes aufgezeichnet. Wie man sieht, nimmt die Frequenz der großen und der kleinen Einheit, kenntlich an den immer größer werdenden Spike-Intervallen, mit sinkender Temperatur ab, während die Dauer der Entladung länger wird. Ein deutlicher Einfluß der Beatmungsphase auf den Entladungsablauf ist hierbei nicht zu erkennen. Weiterhin sieht man, daß bei allen Temperaturstufen bei höheren CO_2 -Drucken eine größere Aktivität zu registrieren ist als bei niedrigeren CO_2 -Drucken. Besonders deutlich wird das beim Vergleich der Anzahl der Impulse mit den jeweils dazugehörigen CO_2 -Drucken. Bei allen Kühlstufen ist den höheren CO_2 -Drucken immer eine größere Impulsanzahl zugeordnet. Ein gerichteter Einfluß der Temperatur auf die Impulsanzahl wird dabei jedoch nicht sichtbar.

Die in dem Einzelversuch aufgetretenen Änderungen spiegeln sich auch in den Mittelwerten von 9 Versuchen der Tab. 1 und den daraus resultierenden Kurven der Abb. 2 wieder. So sinkt die mittlere Impulsfrequenz bei höheren CO_2 -Drucken vom mittleren Ausgangswert von $22,7 \cdot \text{sec}^{-1}$ bei 38°C und 59,1 Torr CO_2 auf $12,8 \cdot \text{sec}^{-1}$ bei 30°C und 46,5 Torr CO_2 kontinuierlich ab. Den gleichen Abfall beobachtet man bei niedrigeren CO_2 -Drucken; hier sinkt die Impulsfrequenz von $18,3 \cdot \text{sec}^{-1}$ bei 38°C und 44,9 Torr CO_2 auf $10,0 \cdot \text{sec}^{-1}$ bei 30°C und 38,4 Torr CO_2 . Unabhängig vom CO_2 -Druck kommt es also im Verlauf der Kühlung zum Frequenzabfall, während der Einfluß des CO_2 -Druckes innerhalb der einzelnen Temperaturstufen einen deutlichen Einfluß erkennen läßt, indem jeweils höheren CO_2 -Drucken größere Impulsfrequenzen zugeordnet sind und umgekehrt.

Betrachten wir nun das Verhalten der Impulsanzahl pro Salve im Verlauf der Abkühlung, so ist eine signifikante Zu- oder Abnahme nicht zu erkennen. Während bei den höheren CO_2 -Drucken ein mittlerer Anfangswert von 37 Impulsen bei 38°C einem mittleren Endwert von 36 Impulsen bei 30°C gegenübersteht, beträgt die Anzahl der Impulse bei den niedrigeren CO_2 -Drucken bei 38°C im Mittel 23 und bei 30°C im Mittel 24. Der im Einzelversuch geschilderte CO_2 -Einfluß ist auch hier ganz deutlich zu bemerken, indem bei allen Temperaturen eine PCO_2 -Erhöhung die Anzahl der Impulse pro Salve erhöht und umgekehrt.

$\mathfrak{J}$ Blut $^{\circ}\text{C}$	38		36		34		32		30		s	P_1	P_2	P_3
$f_m \cdot \text{sec}^{-1}$	22,7	18,3	21,8	17,5	18,0	14,2	15,1	13,1	12,8	10,0	$\pm 2,4$	$< 0,01$	$< 0,01$	$< 0,01$
Impulse pro Salve	37	23	41	23	33	27	32	21	36	24	$\pm 8,9$	$\emptyset$	$< 0,01$	$< 0,01$
Salven- dauer sec	1,6	1,1	1,8	1,2	1,8	1,8	2,0	1,5	2,7	2,2	$\pm 0,4$	$< 0,01$	$< 0,01$	$< 0,01$
PaCO_2 Torr	59,1	44,9	53,3	42,4	50,0	40,5	47,5	40,4	46,5	38,4	$\pm 1,9$	$< 0,01$	$< 0,01$	$< 0,01$

Tab. 1: Mittelwerte der elektrischen Aktivität 9 einzelner Motoneurone des N. phrenicus bei unterschiedlichen arteriellen CO_2 -Drucken (PaCO_2) in Abhängigkeit von der Bluttemperatur ($\mathfrak{J}_{\text{Blut}}^{\circ}\text{C}$).

$f_m \cdot \text{sec}^{-1}$: Mittlere Impulsfrequenz
s : Versuchsstreuung der Varianzanalyse
 P_1 : Signifikanzniveau des F-Testes für die Streuung "zwischen Temperaturen"
 P_2 : Signifikanzniveau des F-Testes für die Streuung "zwischen Hunden"
 P_3 : Signifikanzniveau des F-Testes für die Streuung "zwischen arteriellen CO_2 -Drucken"

Die Salvendauer zeigt während der Auskühlung ein zu den Veränderungen der Impulsfrequenz entgegengesetztes Verhalten. Sie beträgt bei höheren CO_2 -Drucken 1,6 sec bei 38°C und steigt im Verlauf der Kühlung bis auf 2,7 sec bei 30°C an. Bei niedrigen CO_2 -Drucken bewirkt der Temperaturabfall von 8°C eine 100 %ige Verlängerung der Salvendauer. Beträgt die mittlere Salvendauer bei 38°C 1,1 sec, so findet sich bei 30°C ein Wert von 2,2 sec.

Neben dem Temperatureinfluß läßt sich auch ein Einfluß des CO_2 -Druckes auf die Salvendauer in Hypothermie herausstellen. Obwohl die Salvendauer bei 34°C trotz der unterschiedlichen CO_2 -Drucke von 50,0 Torr und 40,5 Torr in beiden Fällen 1,8 sec beträgt, macht sich, auf den gesamten Kühlbereich bezogen, der CO_2 -Einfluß signifikant bemerkbar (Tab. 1).

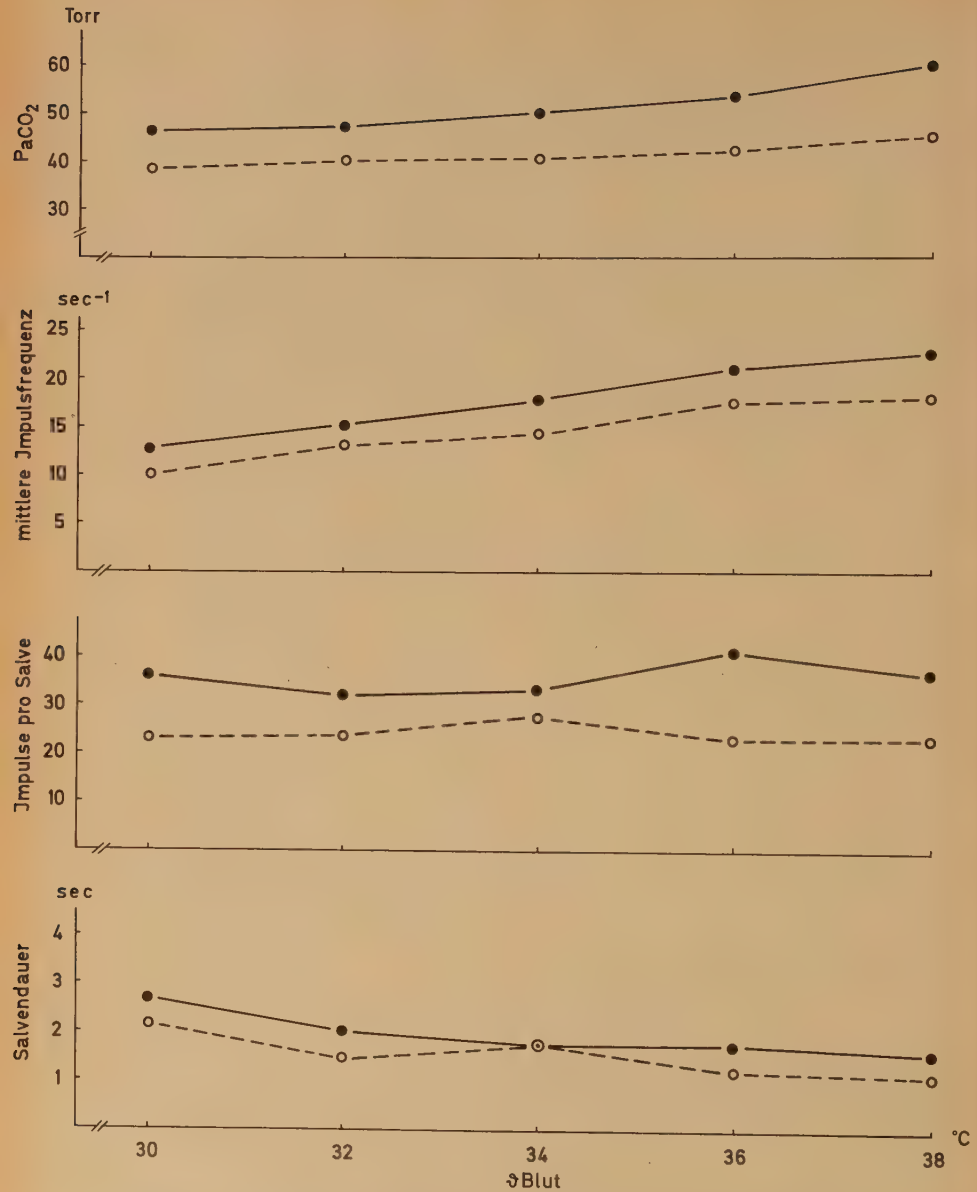


Abb. 2 : Das Verhalten der elektrischen Aktivität von 9 motorischen Einheiten des N. phrenicus in Abhängigkeit von der Bluttemperatur bei jeweils zwei unterschiedlichen CO_2 -Drucken (PaCO_2) pro Temperaturstufe (N = 9 nicht vagotomierte Tiere).

In zwei Versuchen dieser Untersuchungsgruppe kam es im Verlauf der Kühlung zur Rekrutierung neuer Einheiten. Wie die Originalregistrierung der Abb. 3 zeigt, ist bei annähernd gleichem CO_2 -Druck sowohl bei 38°C als auch bei 36°C zunächst nur eine große Einheit aktiv. Bei 34°C tritt in der zweiten Hälfte der Salve eine zweite große Einheit auf. Diese zweite Einheit verschiebt nun ihren Entladungsbeginn bei weiterer Kühlung zum Salvenbeginn hin, wobei ein Frequenzanstieg zum Ende der ersten und zweiten Phase der inspiratorischen Entladung bei 32°C zu beobachten ist. Bei weiterer Kühlung auf 30°C ist das Auftreten der zugeschalteten Einheit wieder verzögert, so daß eine höhere Impulsdichte erst am Ende der gesamten Entladungsphase erkennbar ist.

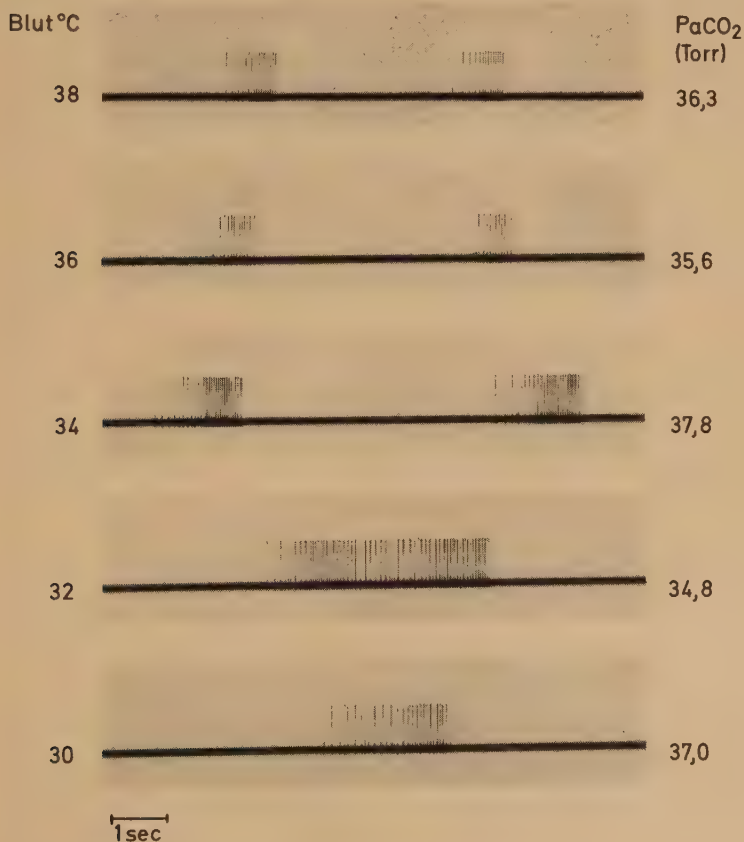


Abb.: 3: Rekrutierung einer motorischen Einheit des N. phrenicus bei 34°C
Bluttemperatur (PaCO_2 = arterieller CO_2 -Druck).

Die aus der Rekrutierung neuer Einheiten resultierenden Änderungen der elektrischen Aktivität beider Versuche sind im einzelnen in den Tab. 2a und 2b ersichtlich.

Betrachtet man zuerst die in der Tab. 2a wiedergegebenen Mittelwerte des Versuches, von dem die Originalregistrierung der Abb. 3 stammt, dann sieht man, daß es mit abnehmender Bluttemperatur bei 34°C zu einer deutlichen Zunahme der Impulse pro Salve bei annähernd konstant bleibendem CO_2 -Druck des arteriellen Blutes kommt. So steht dem Anfangswert von 19 Impulsen bei 38°C und einem CO_2 -Druck von 36,3 Torr ein ums Doppelte erhöhter Endwert von 41 Impulsen bei 30°C und einem CO_2 -Druck von 37 Torr gegenüber. Weiterhin ist zu bemerken, daß die Impulszunahme bei 32°C mit dem Wert von 96 ein Maximum erreicht hat, danach fällt die Zahl der Impulse pro Salve bei weiterer Kühlung wieder ab. Entsprechend der Impulszunahme läßt die Impulsfrequenz im Gegensatz zu den oben erwähnten Ergebnissen einen kontinuierlichen Abfall nicht erkennen, bzw. die Werte für 34 und 32°C liegen über dem Ausgangswert von 38°C . Das uneinheitliche Verhalten der Impulsfrequenz ist durch die unterschiedlich starke Verlängerung der Salvendauer ab 34°C bedingt. Während die für die Berechnung der Impulsfrequenz neben der Impulsanzahl maßgebende Salvendauer bei 38°C und 36°C unverändert ist, wird sie ab 34°C und darunter deutlich länger, wobei bei 32°C wiederum ein Maximum überschritten wird. Da die Verlängerung ungefähr das 5fache vom Ausgangswert beträgt, kommt es trotz der stark erhöhten Impulsanzahl zu einem Absinken der Impulsfrequenz. Bei dem in Tab. 2b wiedergegebenen Versuch wurden neben der Temperatur auch die arteriellen CO_2 -Drucke innerhalb der einzelnen Temperaturstufen variiert.

Danach nimmt die Anzahl der Impulse pro Salve mit der Kühlung sofort zu und bleibt bis zum Endwert bei 30°C deutlich über dem Ausgangswert. Bei den höheren CO_2 -Drucken steigt die Anzahl der Impulse pro Salve von 184 bei 38°C um mehr als das Doppelte auf 426 bei 30°C an, obwohl der CO_2 -Druck bei 30°C mit 68,7 Torr um ca. 10 Torr niedriger ist als der Ausgangswert von 78,6 Torr bei 38°C . Bei den niedrigeren CO_2 -Drucken kommt es ebenfalls durch die Kühlung zu einer Verdoppelung der Impulsanzahl. Bei annähernd gleichen CO_2 -Drucken von 52,7 Torr und 52,0 Torr steht dem Ausgangswert von 150 Impulsen pro Salve

bei 38 °C ein Endwert von 348 Impulsen bei 30 °C gegenüber. Vergleicht man die Werte innerhalb der Temperaturstufen, dann sieht man, daß das Ausmaß der Impulsdichte in gleicher Weise wie bei der Einzelfaserentladung vom arteriellen CO_2 -Druck beeinflusst wird, d.h. höhere CO_2 -Drucke sind mit einer größeren Anzahl von Impulsen pro Salve verbunden und umgekehrt.

Eine Erhöhung der Impulsfrequenz bleibt trotz der größer werdenden Impulsanzahl aus, aber auch der von der Einzelfaserableitung her bekannte kontinuierliche Abfall ist nicht zu beobachten. Zieht man zum Vergleich die Salvendauer heran, also den zweiten zur Ableitung der Impulsfrequenz benötigten Parameter, dann erklärt die zunehmende Verlängerung der Salvendauer das Pendeln der Impulsfrequenzwerte um einen mittleren Ausgangswert von 94 sec^{-1} . Die unterschiedlichen Frequenzwerte innerhalb der einzelnen Temperaturstufen sind wiederum dem PCO_2 zuzuschreiben, wobei auch hier übereinstimmend mit den Einzelfaserableitungen die höheren CO_2 -Drucke mit höheren Impulsfrequenzen einhergehen. In bezug auf die Salvendauer ist der CO_2 -Einfluß für diesen Einzelversuch nicht eindeutig abzugrenzen. Man kann lediglich feststellen, daß bei den unteren Temperaturstufen die höheren CO_2 -Drucke die Salvendauer verlängern im Gegensatz zu niedrigeren CO_2 -Drucken, die die Salvendauer verkürzen.

$\mathfrak{J}_{\text{Blut}}^{\circ\text{C}}$	38	36	34	32	30
PaCO_2 Torr	36,3	35,6	37,8	34,8	37,0
$f_m \cdot \text{sec}^{-1}$	23,1	18,4	30,7	25,4	17,1
Impulse pro Salve	19,4	13,9	47,1	96,4	40,7
Salven- dauer sec	0,8	0,8	1,5	3,8	2,4

Tab. 2a: Durch Rekrutierung bedingte Impulszunahme motorischer Einheiten des N. phrenicus bei annähernd gleichen CO_2 -Drucken (PaCO_2) in Hypothermie.

$$\mathfrak{J}_{\text{Blut}}^{\circ\text{C}} = \text{Bluttemperatur}$$

$$f_m \cdot \text{sec}^{-1} = \text{Mittlere Impulsfrequenz}$$

$\mathfrak{J}_{\text{Blut}}^{\circ\text{C}}$	38		36		34		32		30	
PaCO_2 Torr	78,6	52,7	75,4	53,0	65,3	46,7	66,4	54,0	68,7	52,0
$f_m \cdot \text{sec}^{-1}$	93,7	72,0	102,0	41,4	100,9	98,2	90,8	79,2	80,0	75,0
Impulse pro Salve	183,8	149,8	411,8	184,6	387,3	319,2	435,8	295,8	426,2	348,1
Salven- dauer sec	2,0	2,1	4,0	4,5	3,8	3,3	4,8	3,7	5,3	4,6

Tab. 2b: Durch Rekrutierung bedingte Impulszunahme motorischer Einheiten des N. phrenicus bei unterschiedlichen CO_2 -Drucken (PaCO_2) in Hypothermie.

$$\mathfrak{J}_{\text{Blut}}^{\circ\text{C}} = \text{Bluttemperatur}$$

$$f_m \cdot \text{sec}^{-1} = \text{Mittlere Impulsfrequenz}$$

2. Die elektrische Aktivität der Phrenicusmotoneurone vagotomierter Tiere in Hypothermie (Gruppe II)

Das Verhalten der Spontanaktivität einzelner Phrenicusmotoneurone vagotomierter Tiere unter Temperaturbelastung ist anhand des Einzelversuches der Abb. 4 und anhand der Mittelwertskurven der Abb. 5 wiedergegeben. Die Originalregistrierung der Abb. 4 demonstriert das gleiche Verhalten der Aktivitätsänderung zweier motorischer Einheiten im Verlauf der Kühlung wie bei den Versuchen der Gruppe I. Auch hier nimmt die Impulsfrequenz kontinuierlich ab, wobei wiederum höheren CO_2 -Drucken höhere und niedrigeren CO_2 -Drucken niedrigere Impulsfrequenzen zugeordnet sind.

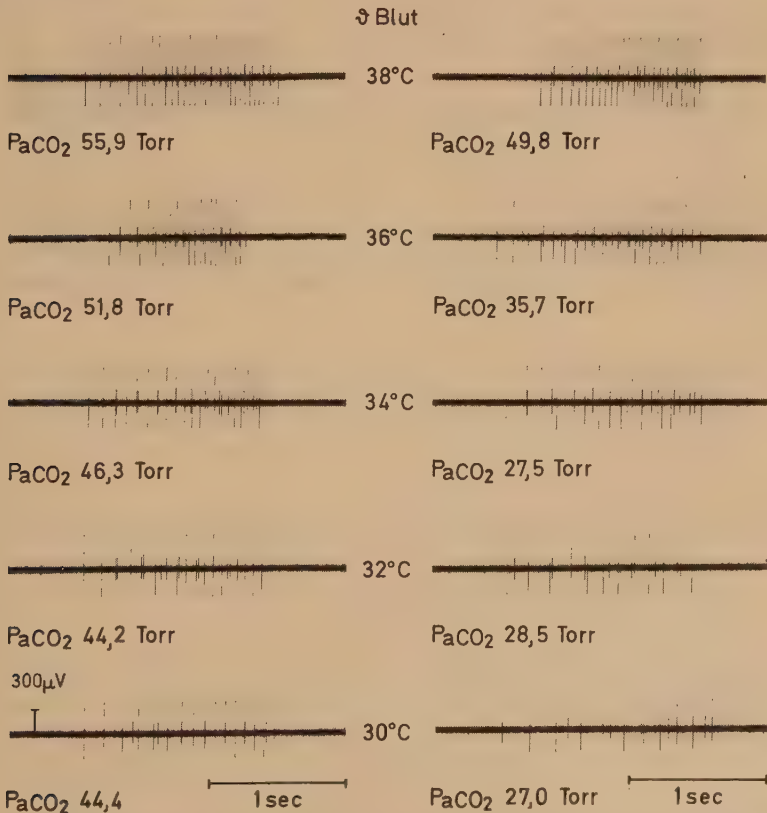


Abb. 4 : Elektrische Entladung zweier motorischer Einheiten des N. phrenicus eines beidseitig vagotomierten Tieres bei unterschiedlichen CO_2 -Drucken des arteriellen Blutes (PaCO_2) in Abhängigkeit von der Bluttemperatur (↗ Blut).

Eine Aussage über den Einfluß der Temperatur auf das Verhalten der Impulsanzahl pro Salve und die Salvendauer läßt dieser Einzelversuch nicht zu. Vergleichen wir nun die aus der Tab. 3 resultierenden Mittelwertskurven der Abb. 5, so finden wir das in der Originalregistrierung (Abb. 4) demonstrierte Verhalten der Impulsfrequenz im Verlauf der Kühlung bestätigt.

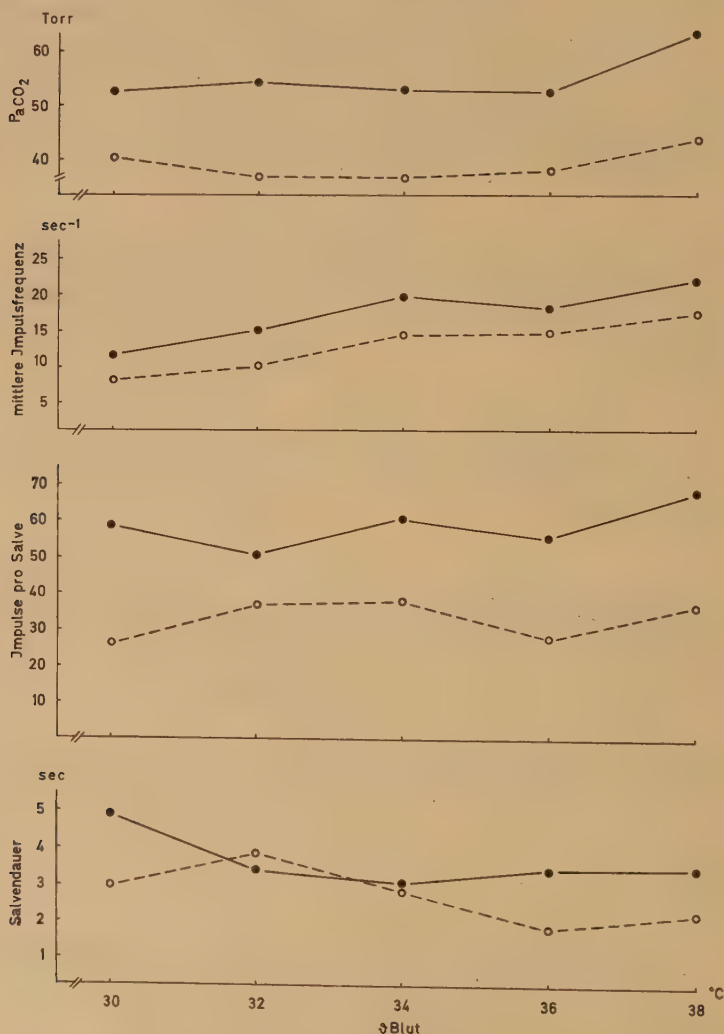


Abb. 5: Das Verhalten der elektrischen Aktivität von 5 motorischen Einheiten des N. phrenicus in Abhängigkeit von der Bluttemperatur (t_{Blut}) bei jeweils zwei unterschiedlichen CO_2 -Drucken (PaCO_2) pro Temperaturstufe.
(N = 5 beidseitig vagotomierte Tiere)

Einem Anfangswert von 22,1/sec bei einem CO_2 -Druck von 63,5 Torr und 38°C Bluttemperatur steht ein Endwert von 11,7/sec bei einem CO_2 -Druck von 52,6 Torr und einer Bluttemperatur von 30°C gegenüber. Ein kontinuierlicher Abfall der Impulsfrequenz ist auch bei niedrigeren CO_2 -Drucken zu beobachten. Hier beträgt der Anfangswert in Normothermie bei einem CO_2 -Druck von 43,9 Torr 17,7/sec, während der Endwert bei 30°C und 40,4 Torr CO_2 bei 8,2/sec liegt.

Im Gegensatz zum Einzelversuch lassen die Mittelwerte aller 5 Versuche eine Aussage über das Verhalten der Impulsanzahl pro Salve und der Salvendauer zu. In gleicher Weise wie bei den nicht vagotomierten Tieren kann man aus dem Verhalten der Impulsanzahl keinen signifikanten Einfluß der Temperatur (Tab. 3) erkennen, während der Einfluß des arteriellen CO_2 -Druckes unverändert erhalten bleibt, indem die Anzahl der Impulse bei höheren CO_2 -Drucken wesentlich größer ist als bei niedrigeren CO_2 -Drucken. Deutlich unterschieden von den nicht vagotomierten Tieren der Gruppe I sind jedoch die Absolutwerte der Impulsanzahl, die von Anfang an erhöht sind. Besonders klar wird es durch den Vergleich der Impulsanzahlen beider Gruppen bei übereinstimmenden CO_2 -Drucken und gleicher Temperatur. Betrug die Anzahl der Impulse der Gruppe I bei einem CO_2 -Druck von 44,9 Torr und 38°C im Mittel 23, so liegt sie bei den vagotomierten Tieren der Gruppe II mit einem mittleren CO_2 -Druck von 43,9 Torr und der Temperatur von 38°C bei 37.

Betrachten wir anhand der Tabellenwerte (Tab. 3) noch das Verhalten der Salvendauer, so ist im Gegensatz zu den Ergebnissen der Gruppe I ein signifikanter Einfluß der Temperatur als auch des CO_2 -Druckes (Tab. 3) nicht zu erkennen. Weiterhin unterschieden sich die Werte dieser Gruppe von denen der vorhergehenden durch die von Anfang an höheren Absolutwerte der Salvendauer.

Während die mittlere Salvendauer der nicht vagotomierten Tiere bei 38°C und 44,9 Torr CO_2 1,1 sec betrug, ergab sich bei den vagotomierten Tieren bei 38°C und 43,9 Torr mit dem Wert von 2,3 sec eine um das Doppelte verlängerte Salvendauer. Vergleichen wir noch die Endwerte beider Gruppen, so sehen wir, daß dieser Unterschied auch in Hypothermie bestehen bleibt. So finden wir für 30°C und 38,4 Torr CO_2 bei den vagusintakten Tieren einen Wert von 2,2 sec und für die vagotomierten Tiere bei gleicher Temperatur und einem CO_2 -Druck von 40,4 Torr einen Wert von 3,0 sec.

$\vartheta_{\text{Blut}}^{\circ\text{C}}$	38		36		34		32		30		s	P ₁	P ₂	P ₃
$f_m \cdot \text{sec}^{-1}$	22,1	17,7	18,2	14,7	19,8	14,4	15,1	10,2	11,7	8,2	+ 2,1	< 0,01	< 0,01	< 0,01
Impulse pro Salve	68,0	36,6	55,2	28,6	60,6	38,0	50,8	36,8	58,6	26,2	+ 20,1	$\emptyset$	< 0,01	< 0,01
Salven dauer sec	3,5	2,3	3,5	1,8	3,1	2,8	3,4	3,9	4,9	3,0	+ 1,3	$\emptyset$	< 0,01	$\emptyset$
PACO ₂ Torr	63,5	43,9	52,4	37,6	52,9	36,5	54,3	36,7	52,6	40,4	+ 6,6	< 0,05	$\emptyset$	< 0,01

Tab. 3 :

Mittelwerte der elektrischen Aktivität 5 einzelner Motoneurone des N. phrenicus bei unterschiedlichen arteriellen CO₂-Drucken (PaCO₂) in Abhängigkeit von der Bluttemperatur ($\vartheta_{\text{Blut}}^{\circ\text{C}}$). Hunde beidseitig vagotomiert.

$f_m \cdot \text{sec}^{-1}$: mittlere Impulsfrequenz

s : Versuchsstreuung der Varianzanalyse

P₁ : Signifikanzniveau des F-Testes für die Streuung "zwischen Temperaturen"

P₂ : Signifikanzniveau des F-Testes für die Streuung "zwischen Hunden"

P₃ : Signifikanzniveau des F-Testes für die Streuung "zwischen arteriellen CO₂-Drucken"

In gleicher Weise wie bei der vorhergehenden Untersuchungsgruppe konnte bei 2 Tieren auch nach beidseitiger Vagotomie durch Mehrfaserableitung im Verlauf der Blutkühlung die Rekrutierung neuer motorischer Einheiten beobachtet werden. Als Beispiel mögen die Originalregistrierungen der Abbildung 6a und 6b dienen, die sowohl einen Temperatur- als auch einen PCO_2 -Einfluß auf den Ablauf der Rekrutierung erkennen lassen.

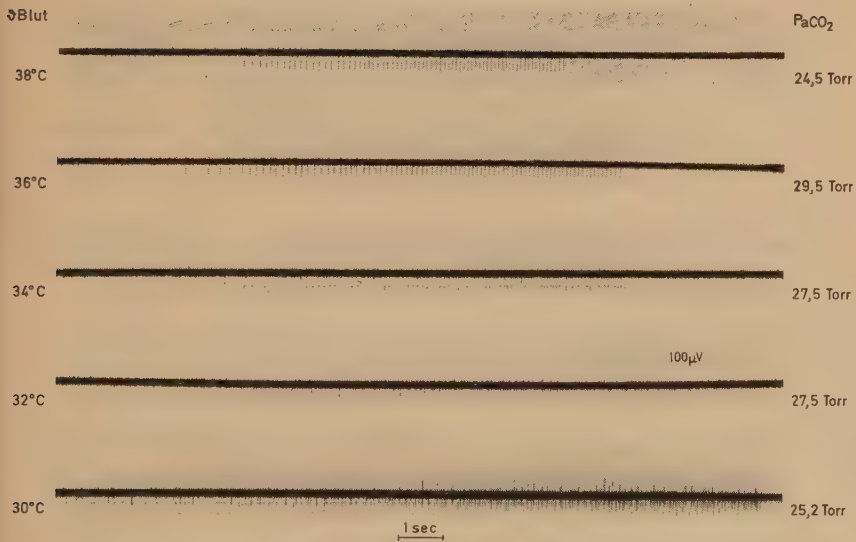


Abb. 6a : Rekrutierung motorischer Einheiten des N. phrenicus in Abhängigkeit von der Bluttemperatur ($\curvearrowright$ Blut) bei niedrigeren CO_2 -Drucken (PaCO_2).

Abb. 6a und 6b zusammengehörige Ableitungen der selben Faser.

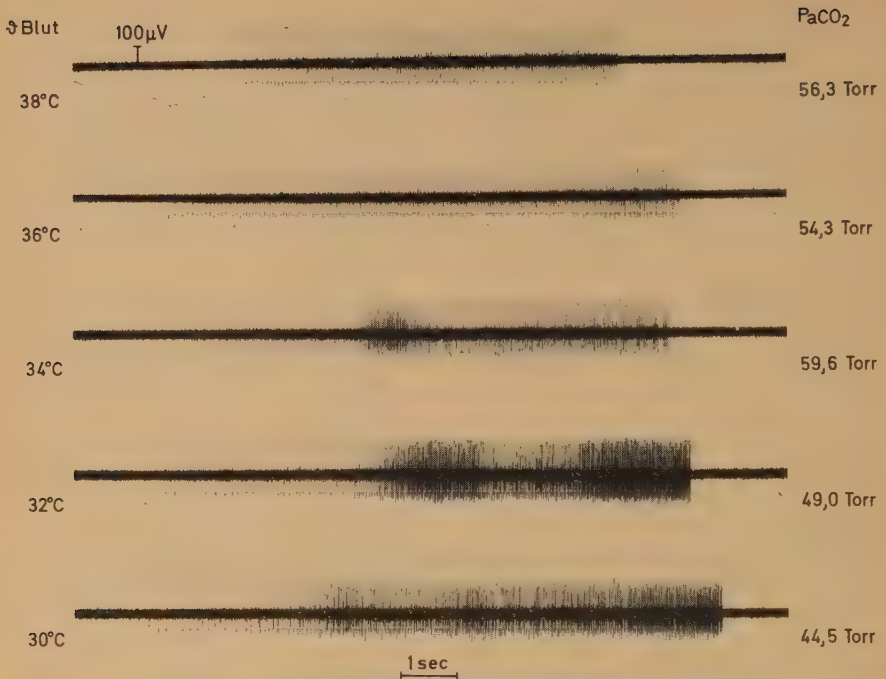


Abb. 6b : Rekrutierung motorischer Einheiten des N. phrenicus in Abhängigkeit von der Bluttemperatur ($\dot{V}_{\text{Blut}}$) bei höheren CO₂-Drucken (PaCO₂).

Vergleichen wir die Aktivität der Phrenicustomotoneurone innerhalb der einzelnen Temperaturstufen, so sieht man bei 38 °C zunächst nur eine Einheit feuern, deren Aktivität bei 56,3 Torr größer und bei 24,5 Torr geringer ist. Nach Erniedrigung der Temperatur um 2 Grad kommt es jedoch bei höherem CO₂-Druck von 54,3 Torr am Ende der inspiratorischen Salve zur Rekrutierung mehrerer motorischer Einheiten, während beim niedrigeren CO₂-Druck von 29,5 Torr weiterhin nur die eine Einheit aktiv ist. Im weiteren Verlauf der Kühlung wird die Impulsdichte bei höheren CO₂-Drucken immer größer und die Impulsdauer der rekrutierten Einheiten wird immer länger. Bei niedrigeren CO₂-Drucken ist bis 32 °C keine Rekrutierung zu beobachten. Bei 30 °C jedoch treten auch bei dem niedrigen CO₂-Druck von 25,2 Torr neue motorische Einheiten auf, die bei dem fast gleichen CO₂-Druck von 24,5 Torr in Normothermie noch nicht aktiv waren. Das aber heißt, daß es sich hier um eine kältebedingte Aktivierung neuer Einheiten handelt.

Wie sich die einzelnen, die elektrische Aktivität kennzeichnenden Parameter bei der Rekrutierung neuer Einheiten während der Kühlperiode verhalten, sei anhand der Werte der Tab. 4 erläutert.

$\vartheta_{\text{Blut}}^{\circ\text{C}}$	38		36		34		32		30		Nr.
PaCO ₂	56,3	24,5	54,3	29,5	59,6	27,5	49,0	27,5	44,5	25,2	1
Torr	59,2	41,2	59,6	42,9	51,4	35,9	62,7	33,5	53,2	30,8	2
$f_m \cdot \text{sec}^{-1}$	37,7	11,3	39,7	10,1	104,6	9,8	177,9	5,8	101,5	26,4	1
	62,9	29,2	83,0	24,1	86,9	20,7	78,2	7,0	43,3	6,7	2
Impulse pro Salve	262,2	80,5	425,6	97,0	855,8	46,8	1199,6	27,0	966,6	419,0	1
	324,0	170,6	368,8	126,0	426,0	174,8	567,0	67,8	232,6	51,0	2
Salven-dauer sec	7,0	7,1	10,7	9,6	8,2	4,8	6,7	4,6	9,5	15,9	1
	5,1	5,8	4,4	5,2	4,9	8,4	7,3	9,7	5,4	7,6	2

Tab. 4 : Durch Rekrutierung bedingte Impulszunahme motorischer Einheiten des N. phrenicus zweier vagotomierter Tiere (Nr. 1 und 2) bei unterschiedlichen CO₂-Drucken (PaCO₂) in Hypothermie.

$\vartheta_{\text{Blut}}^{\circ\text{C}}$: Bluttemperatur

$f_m \cdot \text{sec}^{-1}$: Mittlere Impulsfrequenz

Danach steigt im Verlauf der Kühlung die mittlere Impulsfrequenz bei höheren CO₂-Drucken deutlich an, während sie bei niedrigeren CO₂-Drucken kontinuierlich abfällt. Lediglich in dem einen Versuch kommt es am Ende durch Rekrutierung zum Anstieg der vorher abgefallenen Impulsfrequenz.

Ein ähnliches Bild ergibt das Verhalten der Impulse pro Salve. Auch hier kommt es bei höheren CO₂-Drucken und sinkender Bluttemperatur zu einer kontinuierlichen Zunahme bis 32 °C und danach zum Abfall bei 30 °C. Bei niedrigeren CO₂-Drucken hingegen nimmt die Anzahl der Impulse stetig ab. Nur bei der Temperatur von 30 °C in dem einen und bei der Temperatur von 34 °C in dem anderen Versuch ist eine durch Rekrutierung bedingte Zunahme der Impulse zu verzeichnen.

Das Verhalten der Salvendauer ist uneinheitlich. Obwohl die Endwerte beider Versuche gegenüber den Ausgangswerten eine Verlängerung aufzeigen, lassen die Werte der einzelnen Kühlstufen weder eine kältebedingte noch eine CO₂-Druck-bedingte Veränderung erkennen.

3. Die Reaktivität der Motoneurone auf unterschiedliche CO_2 -Drucke in Hypothermie

Zur Beurteilung der Reaktivität der Motoneurone wurde in drei Versuchen die elektrische Aktivität einzelner motorischer Einheiten in Abhängigkeit vom arteriellen CO_2 -Druck bei 38°C und 32°C Bluttemperatur registriert.

Das Ergebnis dieser Untersuchungen ist in der Tab. 5 niedergelegt.

$\text{pBlut } ^\circ\text{C}$		38					32						
No. 1	PaCO_2 Torr	78,5	59,5	44,9	29,8		71,9	61,5	45,8	41,9	31,5	28,1	24,1
	$f_m \cdot \text{sec}^{-1}$	28,1	22,1	20,9	Apnoe		21,7	20,0	18,6	18,3	12,8	7,5	Apnoe
	Impulse pro Salve	340,3	267,8	150,5	Apnoe		556,3	368,0	214,0	179,3	63,3	36,0	Apnoe
	Salven- dauer sec	12,1	12,1	7,2	Apnoe		25,7	18,4	11,5	9,8	5,0	4,8	Apnoe
No. 2	PaCO_2 Torr	81,0	41,5	36,0			70,5	34,8	28,7				
	$f_m \cdot \text{sec}^{-1}$	40,5	20,4	19,8			19,2	13,6	10,6				
	Impulse pro Salve	61,5	16,5	5,2			86,8	69,0	27,6				
	Salven- dauer sec	1,5	0,8	0,3			4,5	5,1	2,6				
No. 3	PaCO_2 Torr	79,0	53,0	48,5	36,8	34,3	74,6	48,5	43,1	28,9	27,6		
	$f_m \cdot \text{sec}^{-1}$	36,7	22,4	13,5	12,0	Apnoe	14,6	11,4	9,7	7,4	Apnoe		
	Impulse pro Salve	67,3	42,5	41,0	68,0	Apnoe	47,7	46,3	45,5	154,5	Apnoe		
	Salven- dauer sec	1,8	1,9	3,0	5,7	Apnoe	3,3	4,1	4,7	20,8	Apnoe		

Tab. 5: Elektrische Aktivität motorischer Einheiten des N. phrenicus in Abhängigkeit vom arteriellen CO_2 -Druck (PaCO_2) bei 38°C und 32°C Bluttemperatur ($\text{pBlut } ^\circ\text{C}$)

Einzelwerte von 3 Versuchen (Hunde beidseitig vagotomiert)

Danach sieht man in allen Versuchen sowohl in Normo- als auch in Hypothermie mit fallendem CO_2 -Druck einen Abfall der mittleren Impulsfrequenz. Parallel dazu kommt es zur Abnahme der Impulsanzahl pro Salve und bei noch niedrigeren CO_2 -Drucken schließlich zum Ausbleiben der Aktivität. Das Verhalten der Salvendauer ist uneinheitlich. Während in Versuch 1 und 2 die Salvendauer mit fallendem CO_2 -Druck abnimmt, kann man im Versuch 3 eine besonders deutlich kurz vor dem Eintritt der Apnoe ausgeprägte Verlängerung beobachten. Bemerkenswerterweise ist mit der Verlängerung der Salvendauer in dieser Phase ein Anstieg der Impulsanzahl pro Salve verbunden. So führt in Versuch 3 die Erniedrigung des PaCO_2 von 48,5 Torr auf 36,8 Torr in Normothermie zum Anstieg der Impulse pro Salve von 41 auf 68, und in Hypothermie wird der PaCO_2 -Abfall von 43,1 auf 28,9 Torr von einem Anstieg der Impulsanzahl von 46 auf 155 begleitet.

Vergleicht man nun die auf der Abb. 7 wiedergegebene Abhängigkeit der mittleren Impulsfrequenz vom arteriellen CO_2 -Druck in Normo- und Hypothermie, dann sieht man zunächst, daß in allen 3 Versuchen die Normothermiewerte höher liegen als die in Hypothermie gewonnenen. Das aber heißt, daß es bei gleichem CO_2 -Druck zu einer kältebedingten Abnahme der mittleren Impulsfrequenz kommt, ein Befund, der die vorhergehenden Ergebnisse bestätigt.

Weiterhin fällt auf, daß die Kurven der Hypothermiewerte flacher als die der Normothermiewerte zu verlaufen scheinen, und daß es in Hypothermie zu einer deutlichen Verlagerung des Apnoepunktes nach tieferen CO_2 -Drucken hin kommt. So verlagert sich in Versuch 1 der in Normothermie bestimmte Apnoepunkt von 29,8 Torr CO_2 nach 24,1 Torr CO_2 in Hypothermie, und in Versuch 3 verschiebt er sich von 34,3 Torr CO_2 bei 38 °C nach 27,6 Torr CO_2 bei 32 °C.

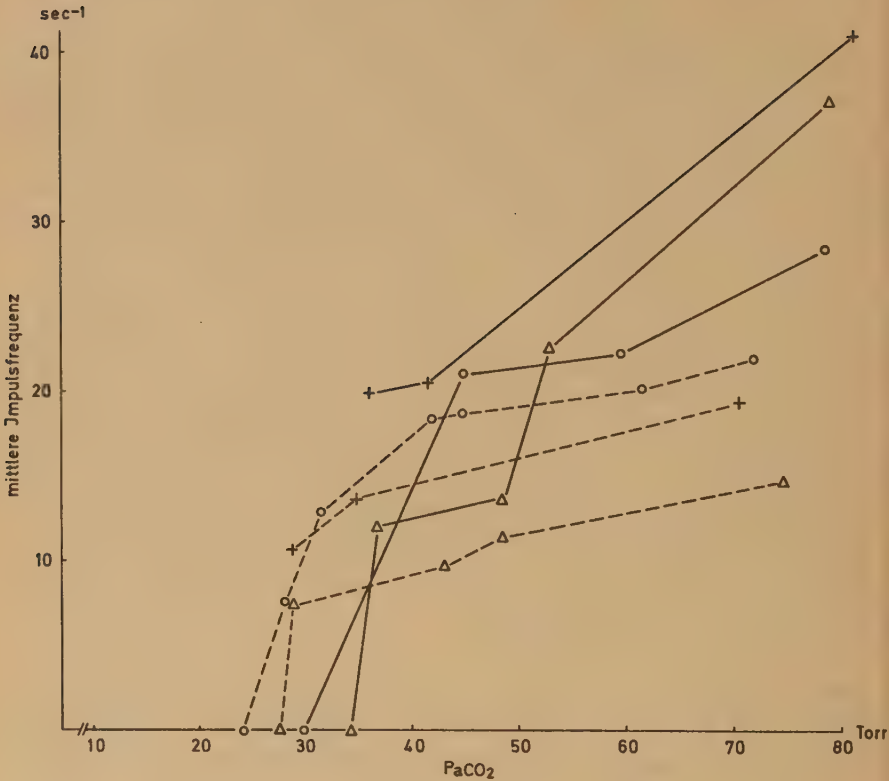


Abb. 7: Das Verhalten der mittleren Impulsfrequenz dreier einzelner motorischer Einheiten des *N. phrenicus* in Abhängigkeit vom arteriellen CO₂-Druck (PaCO₂) bei 38 °C (durchgezogene Linien) und bei 32 °C (gestrichelte Linien) Bluttemperatur. Zusammengehörige Symbole kennzeichnen jeweils die Werte einer motorischen Einheit.

D. Diskussion

1. Der Einfluß der Kälte auf die elektrische Aktivität einzelner motorischer Einheiten des N. phrenicus bei intakter afferenter Innervation des Atemzentrums

Mit der von uns angewandten Methode zur schonenden Ausschaltung der Kältegegenregulation und der damit verbundenen Einwirkung auf das Atemzentrum war es uns möglich, den Einfluß der Kälte auf den effektorischen Teil der Atmung isoliert zu beobachten.

Da die Reaktivität des Atemzentrums auf CO_2 -Reize auch in Hypothermie erhalten bleibt (PLESCHKA, 1969), bestand die Forderung, den Kälteeffekt von den durch die künstliche Ventilation bedingten Blutgaseffekten abzugrenzen. Dies gelang durch die Beobachtung der Spontanaktivität einzelner Motoneurone sowohl bei höherem als auch bei niedrigerem CO_2 -Druck pro Temperaturstufe. Um den Einfluß seitens der Lungendehnungsrezeptoren möglichst klein zu halten, wurde zur Einstellung der CO_2 -Drucke nur die Pumpenfrequenz, nicht jedoch der Pumpenhub der Beatmung geändert.

Die mittlere Impulsfrequenz ließ unter den genannten Bedingungen am deutlichsten den Einfluß der Temperatursenkung am effektorischen Teil der Atmung erkennen. Schon vom Beginn der Kühlung an fällt die Impulsfrequenz des einzelnen Motoneurons sowohl bei höherem als auch bei tieferem CO_2 -Druck kontinuierlich ab und erreicht bei der Endtemperatur von 30°C eine etwa um die Hälfte des Ausgangswertes erniedrigte Frequenz. Entsprechend der auch durch die Temperatursenkung erniedrigten Stoffwechsellage ergab sich für die Impulsfrequenz bei höherem CO_2 -Druck ein Q_{10} -Wert von 2,0 und für die Impulsfrequenz bei niedrigerem CO_2 -Druck ein Q_{10} -Wert von 2,1.

Als Ursache für die Frequenzreduktion muß man sowohl einen Kälteeffekt auf zentraler als auch auf spinaler Ebene in Betracht ziehen. Bevor wir den Mechanismus auf spinaler Ebene diskutieren, müssen wir uns fragen, welchen Faktoren die Aktivität der Phrenicuskotoneurone in Normothermie unterliegt. Nach den Untersuchungen von GILL und KUNO (1963 a und b) sind es : 1. die jeder Entladung folgende, durch Nachhyperpolarisation bedingte Depression, 2. die excitatorische

Aktivität der inspiratorischen Neurone, 3. die inhibitorische Kontrolle der expiratorischen Neurone und 4. die segmentale Inhibition durch den kontralateralen N. phrenicus. Zieht man also einen Kälteeffekt auf spinaler Ebene in Betracht, dann müßte es unter dem Einfluß der Temperaturerniedrigung zu einer Vergrößerung des hyperpolarisierenden Nachpotentials der Motoneurone und einer daraus resultierenden Frequenzreduktion kommen. Daß dieser Mechanismus in Frage kommen kann, können wir indirekt aus Untersuchungsergebnissen schließen, die bei lokaler Kühlung lumbaler Motoneurone gewonnen wurden. Danach kann die Frequenz lumbaler α -Motoneurone durch lokale Kühlung vermindert sein (STELTER und KLUSSMANN, 1969) - von KLUSSMANN (1969) wurde auch eine Frequenzsteigerung beobachtet - und als Ursache für die Verminderung eine Vergrößerung des hyperpolarisierenden Nachpotentials angegeben (PIERAU, 1969). Der für die lumbalen Motoneurone zusätzlich diskutierte Mechanismus der vermehrten Rekrutierung von Renshaw-Zellen (PIERAU et al., 1970; RAU und KLUSSMANN, 1970) ist für die veränderte Frequenzkodierung der Phrenicuspneumotoneurone vorerst zu verneinen, da eine recurrente Hemmung für Phrenicuspneumotoneurone nicht nachgewiesen werden konnte (GILL und KUNO, 1963a). Eine in Kälte stärkere Hemmung durch den kontralateralen Phrenicus scheidet ebenfalls aus, da der kontralaterale Phrenicus vor Versuchsbeginn durchschnitten worden war.

Aus dem Vorhergehenden scheint es unwahrscheinlich, daß die Reduktion der mittleren Impulsfrequenz hauptsächlich durch einen Kälteeffekt auf spinaler Ebene bedingt ist. Somit müssen wir eine Kältewirkung auf die zentralen Strukturen der Atmung annehmen. Dafür sprechen die Befunde, die nach isolierter Kühlung des gesamten Gehirns (BRENDL, 1960) oder nach selektiver Kühlung des 4. Ventrikels der Medulla oblongata erhoben wurden (DITTLER und GARTEN, 1912; NICHOLSON, 1936; NICHOLSON und BREZIN, 1937; HESS, 1940; HIGASHI, 1957; GOLOVIN, 1960). Danach kommt es in allen Fällen in Abhängigkeit von der Hirn- bzw. Kühltemperatur zu einer Aktivitätsabnahme der Atmung.

Diese Aktivitätsabnahme bzw. die von uns beobachtete Reduktion der Impulsfrequenz bedeutet jedoch nicht, daß es sich nur um eine "Kältelähmung" handelt, vielmehr kann man eine reaktive Anpassung annehmen, mit der die Fähigkeit, auf aktivitätssteigernde Reize regulativ zu antworten, noch erhalten bleibt. Wie die Ergebnisse

gezeigt haben, wird die Erhöhung des arteriellen CO_2 -Druckes in Hypothermie in gleicher Weise wie in Normothermie mit einer Steigerung und die Abnahme des CO_2 -Druckes mit einer Erniedrigung der Impulsfrequenz beantwortet.

Neben der Abnahme der Impulsfrequenz konnten wir während der Abkühlung der Tiere eine etwa 100 %ige Verlängerung der Salvendauer bei gleichbleibender Impulsanzahl beobachten. Dieser Befund stimmt gut mit den Ergebnissen von SALZANO und HALL (1960) überein, die bei nicht vagotomierten Hunden nach Senkung der Körpertemperatur um 10°C ebenfalls eine Verdoppelung der Inspirationsdauer registrierten. Auch für die Verlängerung der Inspirationsdauer muß eine kältebedingte Verlangsamung der für den Atemrhythmus maßgeblichen Prozesse am Atemzentrum angenommen werden (SAATHOFF und OPITZ, 1952).

Nachdem wir gesehen haben, daß es unter Kältebelastung zu einer Aktivitätsminderung der Phrenicusmotoneurone kommt, müssen wir uns fragen, warum es dann gleichzeitig zu der von uns ebenfalls beobachteten Aktivitätssteigerung in Form der Rekrutierung neuer Einheiten kommt. Während es sich bei der Verlangsamung der rhythmischen Prozesse hauptsächlich um einen zentralen Kälteeffekt handelt, muß man für die Rekrutierung neuer Einheiten einen aktivitätssteigernden Kälteeffekt auf spinaler Ebene in Betracht ziehen. Hinweise hierfür ergeben die Untersuchungen von KOIZUMI (1955) und von KLUSSMANN (1969), die bei lokaler Kühlung des Rückenmarkes eine gesteigerte Reizbeantwortung bzw. eine Zunahme der efferenten motorischen Innervation beobachten konnten. Als Ursache für die Erregbarkeitssteigerung spinaler Motoneurone in Kälte werden Änderungen der Zellmembraneigenschaften in Form einer Widerstandserhöhung und Änderung des Ruhemembranpotentials angegeben (PIERAU et al., 1969). Auf Grund dieses Mechanismus wird es verständlich, warum es trotz der kältebedingten Aktivitätsminderung des Atemzentrums zu einer Aktivitätssteigerung der Phrenicusentladung kommen kann. Obwohl jedes Motoneuron für sich eine der Stoffwechselreduzierung entsprechend niedrigere Impulsfrequenz aufweist, führt die durch die "hyperresponsiveness" (BROOKS, 1956) der Motoneurone bedingte Rekrutierung neuer Einheiten zu einer Steigerung der Impulsfrequenz der Inspirationssalve insgesamt.

2. Der Einfluß der Kälte auf die elektrische Aktivität einzelner motorischer Einheiten des N. phrenicus nach Vagotomie

Aus den Untersuchungen von HALL und SALZANO (1960) geht hervor, daß der Hering-Breuer-Reflex auch in Kälte wirksam ist. Da wir wissen wollten, inwieweit die von uns beobachteten Aktivitätsänderungen der Phrenicusmotoneurone nicht vagotomierter Tiere in Hypothermie durch die Aktivität der Vagusafferenzen beeinflusst werden, wurden die gleichen Untersuchungen auch bei vagotomierten Tieren durchgeführt.

Vergleichen wir als erstes die bei der Abnahme der Körpertemperatur auftretenden Änderungen der mittleren Impulsfrequenz beider Tiergruppen, dann können wir einen Einfluß seitens der Lungendehnungsrezeptoren verneinen. In gleicher Weise wie bei den vagusintakten Tieren fällt die Impulsfrequenz mit sinkender Körpertemperatur sowohl bei höheren als auch bei niedrigeren CO_2 -Drucken kontinuierlich ab. Da die Absolutwerte der beiden Gruppen (Tab. 1, 3) in Hypothermie Änderungen der gleichen Größenordnung aufzeigen, kann man auch bei den vagotomierten Tieren einen direkten Kälteeffekt auf das Atemzentrum als Ursache für die Frequenzreduktion annehmen.

Im Gegensatz zur Impulsfrequenz zeigt die Salvendauer der Phrenicusmotoneurone vagotomierter Tiere in Normo- und Hypothermie ein gegenüber den vagusintakten Tieren unterschiedliches Verhalten. In Normothermie kommt es zu der von früheren Untersuchungen (PITTS, 1942b; DIRKEN und WOLDRING, 1951; HUKUHARA et al., 1956) schon als typischen Vagotomieeffekt bezeichneten Verlängerung der inspiratorischen Salvendauer. Betrug der Mittelwert für die Salvendauer vagusintakter Tiere bei 38°C und 44,9 Torr CO_2 1,1 sec, so liegt er bei den vagotomierten Tieren bei gleicher Temperatur und einem fast gleichen CO_2 -Druck von 43,9 Torr bei 2,3 sec. Die in Normothermie schon stark verlängerte Salvendauer erfährt in Hypothermie im Gegensatz zu den vagusintakten Tieren keine signifikante Zunahme. Dieser Befund steht im Widerspruch zu den Ergebnissen früherer Untersucher, wonach sowohl die Inspirationsdauer spontan atmender, vagotomierter Hunde (SALZANO und HALL, 1960) als auch die Salvendauer der Phrenicusentladung künstlich ventilerter, vagotomierter Hunde (PLESCHKA, 1969) in Hypothermie deutlich länger sind als in Normothermie. Als vermeintliche Ursache für das Fehlen einer verlängerten Salvendauer in

Hypothermie nehmen wir einen Narkoseeffekt an. Ziehen wir zur Erläuterung unserer Ansicht die Zahlenwerte aus der Arbeit von PLESCHKA (1969) zum Vergleich heran - in der Arbeit von SALZANO und HALL sind keine Zahlenwerte angegeben - dann ergeben sich die folgenden Unterschiede. Während die Phrenicussmassenableitung in Normothermie bei einem mittleren CO_2 -Druck von 46,5 Torr 1,6 sec betrug, ergab sich in unseren Versuchen für die Salvendauer der Einzelentladung bei der gleichen Temperatur und einem etwas niedrigeren CO_2 -Druck von 43,9 Torr mit 2,3 sec eine wesentlich stärkere Betonung der Inspirationsdauer. Vergleichen wir noch die bei 30°C und fast gleichen CO_2 -Drucken von 41,7 bzw. 40,4 Torr gewonnenen Werte, dann zeigt sich, daß die Salvendauer der Massenableitung trotz der kältebedingten Verlängerung mit 2,7 sec noch unter unserem Wert von 3,0 sec liegt. Da bekannt ist, daß der Vagotomieeffekt von der Tiefe der Narkose abhängt (WYSS, 1964), nehmen wir auf Grund der schon zu Beginn in unseren Untersuchungen vorgefundenen längeren Inspirationsdauer eine flachere Narkose an. Dadurch kommt die inspiratorische Betonung der Atmung für den angegebenen CO_2 -Druck bereits in Normothermie maximal zum Ausdruck, und eine weitere Steigerung im Verlauf der Abkühlung ist kaum mehr möglich. Wir müssen jedoch darauf hinweisen, daß es sich hier nur um Vermutungen handelt, eine genaue Erklärung bedarf erneuter, gezielter Untersuchungen.

Eine weitere Übereinstimmung mit dem Verhalten vagusintakter Tiere ergab die Reaktionsweise der Phrenicustomotoneurone gegenüber einer Änderung des arteriellen CO_2 -Druckes. In allen Temperaturstufen wurde eine PCO_2 -Erhöhung mit einer Impulsfrequenzsteigerung und eine PCO_2 -Erniedrigung mit einer Abnahme der Impulsfrequenz beantwortet. Eine Aussage darüber, ob die Reaktionsweise der Motoneurone gegenüber CO_2 -Reizen in Hypothermie verändert ist, kann auf Grund dieser Befunde jedoch noch nicht gemacht werden.

Für die bei den vagotomierten Tieren in Hypothermie ebenfalls zu beobachtende Rekrutierung neuer Einheiten müssen die im vorhergehenden Abschnitt diskutierten Mechanismen als Erklärung herangezogen werden. Allerdings muß man neben der kältebedingten Erregbarkeitssteigerung der Motoneurone den jeweiligen arteriellen CO_2 -Druck berücksichtigen, da höhere CO_2 -Drucke bei schon geringen Temperaturabfall die Rekrutierung fördern und umgekehrt niedrige CO_2 -Drucke die Rekrutierung hemmen. Erst bei stärkerem Temperaturabfall (Abb. 6a) können unabhängig vom CO_2 -Druck neue Einheiten auftreten.

Nachdem wir das Verhalten der Spontanaktivität einzelner Motoneurone des N. phrenicus unter Kältebelastung kennengelernt haben, können wir eine der eingangsgestellten Fragen nach dem Entladungsmodus der Phrenicusmotoneurone in Hypothermie beantworten. Danach fällt bei vagusintakten Tieren die mittlere Impulsfrequenz des einzelnen Motoneurons mit sinkender Körpertemperatur ab. Ursache hierfür ist eine der Stoffwechselreduzierung entsprechende Verlangsamung der rhythmischen Prozesse am Atemzentrum. Gleichzeitig aber kommt es zu einer stärkeren Beantwortung der effektorischen Aktivität des Atemzentrums durch die Motoneurone in Form der Rekrutierung neuer Einheiten. Sowohl die aus der Rekrutierung resultierende Impulsfrequenzsteigerung als auch die Verlängerung der Salvendauer führen dann zu der von PLESCHKA (1969) beobachteten Zunahme der elektrisch integrierten Aktivität des N. phrenicus in Hypothermie. Die von uns an vagusintakten Tieren beobachtete Reaktionsweise der Phrenicusmotoneurone wird nach dem Wegfall vagaler Afferenzen lediglich dadurch modifiziert, daß die Entladungsdauer schon von Beginn an verlängert ist und bei Abkühlung der Körpertemperatur eine nur geringe Zunahme erfährt. Die mit dem Kälteeffekt auf zentraler Ebene verbundene Reduktion der Impulsfrequenz einerseits und die mit dem Kälteeffekt auf spinaler Ebene verbundene Rekrutierung neuer Einheiten andererseits findet sich in gleicher Weise bei den vagotomierten Tieren.

3. Der Einfluß der Kälte auf die Reaktivität einzelner motorischer Einheiten
des N. phrenicus gegenüber CO₂-Reizen

Aus den Untersuchungen von PLESCHKA (1969) wissen wir, daß die Reaktivität des Atemzentrums gegenüber CO₂-Reizen auch bei aufgehobener Kältegegenregulation in Hypothermie erhalten bleibt. Da diese Untersuchungen mit massiven CO₂-Reizen durchgeführt wurden, stand im Vordergrund unserer Untersuchungen die Frage, ob die in Normothermie sehr empfindliche Reaktion des Atemzentrums gegenüber CO₂-Reizen auch unter Kältebelastung erhalten bleibt oder wegen der fehlenden Stoffwechselsteigerung der Kältegegenregulation abgeschwächt wird. Auf Grund der Ergebnisse der Versuchsgruppen I und II, wonach auch in Hypothermie ein Anstieg des arteriellen CO₂-Druckes zu einem Anstieg der Impulsfrequenz gleich wie in Normothermie führt, ist man geneigt, die von uns gestellte Frage positiv zu beantworten.

Ermittelt man jedoch aus den PCO₂-Werten (Tab. 1 und 3) und den Werten für pH, Base Excess und Buffer Base (Tab. 6 und 7) den Säure-Basen-Status der Tiere, dann zeigt sich, daß die CO₂-Reize immer im Bereich einer respiratorischen Acidose bzw. im normaciden Bereich gelegen sind, nicht jedoch im Bereich einer deutlichen respiratorischen Alkalose. Zur genaueren Überprüfung der Reaktivität bedarf es jedoch nicht nur der CO₂-Drucke, die die Atmung stimulieren, sondern auch der CO₂-Drucke, die normalerweise zu einer Aktivitätsminderung führen. Wir untersuchten deshalb gesondert das Verhalten einzelner Motoneurone des N. phrenicus bei 38 °C und bei 32 °C in Abhängigkeit vom CO₂-Druck.

Blut °C		38		36		34		32		30	
pH	$\bar{x}$	7,271	7,347	7,294	7,362	7,304	7,363	7,321	7,373	7,317	7,378
	SD	$\pm 0,101$	$\pm 0,111$	$\pm 0,095$	$\pm 0,096$	$\pm 0,092$	$\pm 0,083$	$\pm 0,101$	$\pm 0,098$	$\pm 0,111$	$\pm 0,104$
BB meq/l	$\bar{x}$	46,9	47,1	46,5	47,4	46,2	46,6	46,5	47,3	46,0	46,3
	SD	$\pm 7,2$	$\pm 7,8$	$\pm 6,8$	$\pm 7,5$	$\pm 7,1$	$\pm 7,2$	$\pm 7,6$	$\pm 7,3$	$\pm 7,8$	$\pm 8,2$
BE meq/l	$\bar{x}$	-1,3	-1,2	-1,8	-1,0	-1,9	-1,7	-1,9	-1,2	-2,6	-2,2
	SD	$\pm 7,4$	$\pm 7,9$	$\pm 7,1$	$\pm 7,4$	$\pm 7,7$	$\pm 7,2$	$\pm 7,6$	$\pm 7,2$	$\pm 7,6$	$\pm 7,9$
Hb g %	$\bar{x}$	16,9	16,8	17,2	17,1	17,2	17,3	17,3	17,1	17,3	17,1
	SD	$\pm 1,3$	$\pm 1,3$	$\pm 1,4$	$\pm 1,3$	$\pm 1,4$	$\pm 1,4$	$\pm 1,4$	$\pm 1,2$	$\pm 1,5$	$\pm 1,3$

Tab. 6: Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichung (SD) der Säure-Basenwerte in Abhängigkeit von der Bluttemperatur ($\text{Blut } ^\circ\text{C}$). (N = 9 Tiere)

BB : Buffer Base in meq/l

BE : Base Excess in meq/l

Hb : Hämoglobin in g %

Blut °C		38		36		34		32		30	
pH	$\bar{x}$	7,282	7,399	7,334	7,437	7,305	7,414	7,280	7,398	7,277	7,373
	SD	$\pm 0,093$	$\pm 0,074$	$\pm 0,128$	$\pm 0,104$	$\pm 0,113$	$\pm 0,138$	$\pm 0,146$	$\pm 0,117$	$\pm 0,105$	$\pm 0,130$
BB meq/l	$\bar{x}$	48,6	49,4	48,1	49,0	46,2	46,8	44,6	46,0	44,3	45,6
	SD	$\pm 6,0$	$\pm 5,1$	$\pm 6,4$	$\pm 6,2$	$\pm 6,0$	$\pm 6,5$	$\pm 6,7$	$\pm 6,9$	$\pm 7,4$	$\pm 7,2$
BE meq/l	$\bar{x}$	+0,8	+1,7	+0,5	+1,4	-1,3	-1,0	-3,0	-1,5	-3,2	-2,0
	SD	$\pm 5,9$	$\pm 5,2$	$\pm 6,1$	$\pm 6,1$	$\pm 5,9$	$\pm 6,2$	$\pm 6,3$	$\pm 6,4$	$\pm 7,1$	$\pm 6,5$
Hb g %	$\bar{x}$	15,9	15,9	16,0	15,8	16,0	15,8	16,0	15,7	15,6	15,6
	SD	$\pm 1,2$	$\pm 0,7$	$\pm 1,3$	$\pm 1,2$	$\pm 1,4$	$\pm 1,4$	$\pm 1,7$	$\pm 1,6$	$\pm 1,9$	$\pm 2,1$

Tab. 7: Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichung (SD) der Säure-Basenwerte in Abhängigkeit von der Bluttemperatur ($\text{Blut } ^\circ\text{C}$). (N = 5 vagotomierte Tiere)

BB : Buffer Base in meq/l

BE : Base Excess in meq/l

Hb : Hämoglobin in g %

In Normothermie zeigt die Impulsfrequenz-Antwortkurve gegenüber sich ändernden CO_2 -Drucken das von früheren Untersuchern (ADRIAN, 1933; PITTS, 1942a; GILL, 1963) schon beobachtete Verhalten. Ein Anstieg des CO_2 -Druckes wird sowohl mit einer Zunahme der Impulsfrequenz als auch mit einer Zunahme der Impulsanzahl beantwortet, und umgekehrt führt die Erniedrigung des CO_2 -Druckes zur Abnahme der beiden genannten Parameter. Nach Unterschreiten eines individuell unterschiedlich tiefen CO_2 -Druckes kann schließlich die Aktivität der Phrenicomotoneurone sistieren. Dieses Reaktionsmuster ist dem der inspiratorischen Neurone sehr ähnlich (GESELL et al., 1940; PITTS, 1942b; HUKUHARA et al., 1954; NELSON, 1959). Da die Entladungen der inspiratorischen Neurone die zentrifugalen Wege nahezu unverändert durchlaufen (HUKUHARA, 1954), kann die Antwort der Phrenicomotoneurone gegenüber sich ändernden CO_2 -Drucken weitgehend die Reaktion der inspiratorischen und expiratorischen Neurone widerspiegeln.

In einem der Versuche kam es kurz vor dem Einsetzen der Apnoe (Tab. 5) nach vorausgegangener Abnahme zu einer erneuten Zunahme der Impulsanzahl und der Salvendauer. Den gleichen Befund konnte GILL (1963) in ihren Untersuchungen erheben, wonach in einigen Versuchen bei niedrigen CO_2 -Drucken die phasisch inspiratorische Entladung der Phrenicomotoneurone in eine tonische Entladung überging. Bei dieser Dauerentladung kurz vor Apnoe handelt es sich auf Grund der Befunde von WYSS (1941) um eine tonische Entladung der Atmung, die durch den Wegfall hemmender, zur Atemrhythmik führender Afferenzen zum Ausdruck kommen kann. Daß es sich dabei um einen zentralen Prozeß handelt, zeigen die Untersuchungen von HUKUHARA und OKADA (1956) und von BURNS und SALMOIRAGHI (1960), die neben der üblichen phasischen Entladung inspiratorischer Neurone auch tonische Entladungen beobachten konnten.

Wie verhalten sich nun quantitativ die Phrenicomotoneurone gegenüber sich ändernden CO_2 -Drucken in Hypothermie? Obwohl der in Normothermie aufgezeigte Reaktionsmodus auch unter Kältebelastung beibehalten wird, fällt die Antwort auf einen CO_2 -Reiz insgesamt schwächer aus. Wie die Ergebnisse gezeigt haben, entläßt das einzelne Motoneuron bei gleichem CO_2 -Druck gegenüber Normothermie mit einer niedrigeren Frequenz, und auch die Zahl der Impulse ist herabgesetzt. Entsprechend dieser Reaktionsweise liegen die Impulsfrequenzkurven in Hypo-

thermie (Abb. 7) im Bereich niedrigerer Frequenzen als in Normothermie, und gleichzeitig verlaufen sie flacher. Berücksichtigt man die Befunde von MITCHELL und Mitarbeiter (1963), wonach die intrakraniellen chemosensiblen Bezirke an der ventrolateralen Oberfläche der Medulla oblongata durch Kälte blockiert werden, dann kann man wiederum als Ursache für die herabgesetzte CO_2 -Empfindlichkeit in Hypothermie einen direkten Kälteeffekt auf das Atemzentrum annehmen.

Wie die Ergebnisse weiter gezeigt haben, erlischt die Aktivität des einzelnen Motoneurons in Kälte bei wesentlich niedrigeren CO_2 -Drucken als in Normothermie. Dieser Befund stimmt gut mit den Ergebnissen von PLESCHKA et al. (1965) überein, wonach die CO_2 -Schwelle des Atemsystems bei 32 °C ein Minimum durchläuft. Während diese Autoren als Ursache für die Schwellenerniedrigung einen reflektorischen Einfluß zentral gelegener Kaltrezeptoren diskutieren, möchten wir auf Grund der in Abschnitt I diskutierten Befunde die "hyperresponsiveness" der Motoneurone als Mechanismus annehmen. Auf Grund dieser Erregbarkeitssteigerung käme es bei effektorischen Antrieben vom Atemzentrum, die in Normothermie unerschwellig verlaufen würden, noch zu einer Entladung.

E. Zusammenfassung

Bei relaxierten und künstlich beatmeten Hunden wurde in leichter Narkose der Einfluß erniedrigter Körpertemperatur auf die Aktivität einzelner Motoneurone des N. phrenicus bei aufgehobener Kältegegenregulation untersucht. Danach konnten in Hypothermie bei normalen Kreislauf- und Blutgasverhältnissen folgende charakteristische Befunde erhoben werden :

1. Die mittlere Impulsfrequenz nimmt unabhängig vom arteriellen CO_2 -Druck kontinuierlich ab.
2. Die Anzahl der Impulse pro Salve wird nicht verändert.
3. Die Salvendauer nimmt zu.
4. Nach beidseitiger Vagotomie bleibt eine weitere Zunahme der von Beginn an stark verlängerten Salvendauer in Kälte aus.
5. Bei Temperatursenkung kann es zur Rekrutierung neuer motorischer Einheiten kommen.
6. Die Reaktivität der Phrenicusmotoneurone gegenüber CO_2 -Reizen bleibt in Kälte erhalten, sie ist jedoch gegenüber Normothermie herabgesetzt.
7. In Hypothermie sistiert die Aktivität der Phrenicusmotoneurone bei niedrigeren CO_2 -Drucken als in Normothermie.

Auf Grund der Ergebnisse wird ein Kälteeffekt sowohl auf zentraler als auch auf spinaler Ebene angenommen. Danach ist die Abnahme der Impulsfrequenz, die Verlängerung der Salvendauer und die verminderte CO_2 -Reaktivität Ausdruck einer kältebedingten Aktivitätsminderung des Atemzentrums, während die Rekrutierung neuer motorischer Einheiten und die Verlagerung des Apnoepunktes eine kältebedingte Erregbarkeitssteigerung der Motoneurone des N. phrenicus widerspiegeln.

E. Literaturverzeichnis

ADRIAN, E.D. :

Afferent impulses in the vagus and their effect on respiration.
J. Physiol. 79, 332-358 (1933)

ADRIAN, E.D., and D.W. BRONK :

The discharge of impulses in motor nerve fibres. Part I. Impulses in single fibres of the phrenic nerve.
J. Physiol. 66, 81-101 (1928)

ALBERS, C., W. BRENDDEL und W. USINGER :

Atmung und Blutgase beim unnarkotisierten und narkotisierten Hund.
Z. ges. exp. Med. 132, 149 (1959)

BLAIR, E. :

Clinical Hypothermia.
McGraw-Hill Book Company, New York-Toronto-London (1964)

BLATTEIS, C.M., and S.M. HORVATH :

Renal, cardiovascular, and respiratory responses and their interrelationships during hypothermia.
Amer. J. Physiol. 192, 357 (1958)

BRENDEL, W. :

Die Bedeutung der Hirntemperatur für die Kältegegenregulation.
I. Der Einfluß der Hirntemperatur auf den respiratorischen Stoffwechsel des Hundes in thermoindifferenter Umgebung.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 270, 607 (1960)

BROOKS, C. McC. :

Hypothermia and the nervous system.
In: Dripps, R.D. (Editor) "The physiology of induced hypothermia", Washington, D.C., National Academy of Sciences-National Research Council, 1956

BURNS, B.D., and G.C. SALMOIRAGHI :

Repetitive firing of respiratory neurones during their burst activity.
J. Neurophysiol. 23, 27-46 (1960)

COOPER, K., and D. ROSS :

Hypothermia.
Cassell, London 1960

CRANSTON, W.I., M.C. PETTER, and D.N. ROSS :

Carbon dioxide and control of respiration during hypothermia.
J. Physiol. 127, 380 (1955)

DIRKEN, M.N.J., and S. WOLDRING :

Unit activity in bulbar respiratory centre.
J. Neurophysiol. 14, 211-225 (1951)

DITTLER, R. und S. GARTEN :

Die zeitliche Folge der Aktionsströme in Phrenicus und Zwerchfell bei der natürlichen Innervation.
Z. Biol. 58, 420-450 (1912)

- GESELL, R., A.K. ATKINSON, and R.C. BROWN :
The origin of respiratory activity patterns.
Amer. J. Physiol. 128, 629-634 (1940)
- GESELL, R., A.K. ATKINSON, and R.C. BROWN :
The gradation of intensity of inspiratory contractions.
Amer. J. Physiol. 131, 659-673 (1941)
- GILL, P.K. :
The effects of end-tidal CO₂ on the discharge of individual phrenic motoneurons.
J. Physiol. 168, 239-257 (1963)
- GILL, P.K., and M. KUNO :
Properties of phrenic motoneurons.
J. Physiol. 168, 258-273 (1963a)
- GILL, P.K., and M. KUNO :
Excitatory and inhibitory actions on phrenic motoneurons.
J. Physiol. 168, 274-289 (1963b)
- GOLOVIN, A.P. :
Changes in respiration and arterial pressure produced by the perfusion
of a cold fluid through the cerebral ventricles.
In: Starkov, P.M., The problem of acute hypothermia, p. 53 (Pergamon
Press, London 1960)
- HATERIUS, H.O., and G.L. MAISON :
Experimental hypothermia and rewarming in the dog after severe reduction
in body temperature.
Amer. J. Physiol. 152, 225 (1948)
- HESS, R. :
Untersuchungen über das Ursprungsgebiet des primären Atmungsrythmus.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 243, 259 (1940)
- HIGASHI, K. :
Experimental studies on the cooling irrigation of cerebral ventricular system.
Arch. Jap. Chir. 26, 624 (1957)
- HUKUHARA, T., S. NAKAYAMA, and H. OKADA :
Action potentials in the normal respiratory centers and its centrifugal
pathways in the medulla oblongata and spinal cord;
Jap. J. Physiol. 4, 145-153 (1954)
- HUKUHARA, T., and H. OKADA :
On the excitation and inhibition of the inspiratory neurones in the
respiratory centers.
Acta med. Okayama, 10, 151 (1956)
- HUKUHARA, T., H. OKADA, and S. NAKAYAMA :
On the vagus-respiratory reflex.
Jap. J. Physiol. 6, 87-97 (1956)
- KLUSSMANN, F.W. :
Der Einfluß der Temperatur auf die afferente und efferente motorische
Innervation des Rückenmarks. I : Temperaturabhängigkeit der afferenten
und efferenten Spontantätigkeit.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 305, 295-315 (1969)

KOIZUMI, K. :

Tetanus and hyperresponsiveness of the mammalian spinal cord produced by strychnine, guanidine and cold.

Amer. J. Physiol. 183, 35-43 (1955)

MITCHELL, R. A., H. H. LOESCHKE, J. W. SEVERINGHAUS, B. W. RICHARDSON, and W. H. MASSION :

Regions of respiratory chemosensitivity on the surface of the medulla.

Ann. N.Y. Acad. Sci. 109, 661 (1963)

NELSON, J. R. :

Single unit activity in medullary respiratory centres of the cat.

J. Neurophysiol. 22, 590-598 (1959)

NICHOLSON, H. C. :

Localization of the central respiratory mechanism as studied by local cooling of the surface of the brain stem.

Amer. J. Physiol. 115, 402 (1936)

NICHOLSON, H. C., and D. BREZIN :

Alteration of the actions of various respiratory modifiers by local cooling of the floor of the 4th ventricle.

Amer. J. Physiol. 118, 441 (1937)

NUNN, J. F., N. A. BERGMAN, A. BUNATYAN, and A. J. COLEMAN :

Temperature coefficients for PCO_2 and PO_2 of blood in vitro.

J. Appl. Physiol. 20 (1), 23-26 (1965)

PIERAU, F. - K., M. R. KLEE, and F. W. KLUSSMANN :

Effects of local hypo- and hyperthermia on mammalian spinal motoneurons.

Fed. Proc. 28, 1006-1010 (1969)

PIERAU, F. - K., G. SPAAN und V. GOLDA :

Rekurrente Hemmung und Renshaw-Zellentladung während lokaler Temperaturänderung im Rückenmark der Katze.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 316, R. 61 (1970)

PITTS, R. F. :

Excitation and inhibition of phrenic motor neurones.

J. Neurophysiol. 5, 75-88 (1942a)

PITTS, R. F. :

The function of components of the respiratory complex.

J. Neurophysiol. 5, 403-413 (1942b)

PLESCHKA, K., C. ALBERS und E. HEERD :

Der Einfluß der Temperatur auf die CO_2 -Schwelle des Atemzentrums.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 286, 142 (1965)

PLESCHKA, K. :

Der Einfluß der Temperatur auf die elektrische Aktivität des Nervus phrenicus. Untersuchungen am aufgeschnittenen Regelkreis. I. Hypothermie.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 308, 333-356 (1969)

RAU, B. und F. W. KLUSSMANN :

Der Einfluß der Rückenmarkskühlung auf die rekurrente Hemmung spinaler Motoneurone der Katze.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 316, R 60 (1970)

ROSENTHAL, T. B. :

The effect of temperature on the pH of blood and plasma in vitro.

J. biol. Chem. 173, 25 (1948)

SAATHOFF, J. und E. OPITZ :

Einfluß der Narkose und Unterkühlung auf die Schnappatmung des Meer-schweinchens bei totaler Hirnischämie.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 255, 492 (1952)

SALZANO, J., and F. G. HALL :

Effect of hypothermia on ventilatory response to carbon dioxide inhalation and carbon dioxide infusion in dogs.

J. Appl. Physiol. 15, 397 (1960)

SARAJAS, H. S. S. :

Heart damage in dogs subjected to hypothermia, with or without complicating cardiac operations.

Electrocardiographic and pathologico-anatomic observations, with some data on circulatory and blood changes. Annales Academiae Scientiarum Fennicae V. Medica 86 Suomalainen Tiedeakatemia Helsinki, 1961

STELTER, W. J. und F. W. KLUSSMANN :

Der Einfluß der Rückenmarkstemperatur auf die Dehnungsantwort tonischer und phasischer α -Motoneurone.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 309, 310-327 (1969)

THAUER, R. und W. BRENDDEL :

Hypothermie.

Progr. Surg. 2, 73 (1962)

THEWS, G. :

Ein Nomogramm für die O_2 -Abhängigkeit des Säure-Basen-Status im menschlichen Blut.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 296, 212-221 (1967)

WYSS, O. A. M. :

Die tonische Innervation des Zwerchfells.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 244, 712-735 (1941)

WYSS, O. A. M. :

Die nervöse Steuerung der Atmung.

In: Ergebnisse der Physiologie, biologischen Chemie und experimentellen Pharmakologie, 54, S. 223,

Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg (1964)

Herrn Prof. Dr. med. R. Thauer danke ich für die Überlassung eines Arbeitsplatzes in seinem Institut.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. med. K. Pleschka, von dem ich das Promotionsthema erhielt und der mir stets mit Rat und Tat hilfreich zur Seite stand.

Danken möchte ich auch Frau B. König für ihre Assistenz bei den Experimenten und bei der Ausgestaltung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 22. 11. 1937 in Chemnitz geboren.

Volksschulbesuch von 1944 bis 1949.

1949 Eintritt in die Oberrealschule von
Kulmbach, 1958 Abitur.

Von 1958 bis 1963 Offizier auf Zeit bei der
Bundeswehr.

Ab 1963 Medizinstudium an den Universi-
täten Erlangen und Gießen.

1969 ärztliche Prüfung an der Justus Lie-
big-Universität Gießen.

Anschließend Ausbildung als Medizinal-
assistent auf dem Gebiet der Chirurgie
in Gießen, der Physiologie in Bad Nau-
heim, der Inneren Medizin in Koblenz.

